

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

SCHWARZ Victor

Né le 25 Mai 1909, à Yassy (Roumanie)

TRAITEMENT
du
DIABÈTE SUCRÉ
par
L'INSULINE-PROTAMINE-ZINC

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1939

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

SCHWARZ Victor

Né le 25 Mai 1909, à Yassy (Roumanie)

TRAITEMENT

du

DIABÈTE SUCRÉ

par

L'INSULINE-PROTAMINE-ZINC

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

MM.

ROUVIÈRE.
LÉON BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRÉ.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
MONDOR.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE.
FIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBÉ.
LEREBOULLET.
NOBÉCOURT.

H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNÉO.
GOSSET.
GRÉGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
CHEVASSU.
LÉVY-SOLAL.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOCQUOT.
OMBRÉDANNE.
RATHERY.
LEMAÎTRE.
Pierre DUVAL.
M. VILLARET.
TROISIER.
MATHIEU.
LAUBRY.
Clovis VINCENT.
N...
HAZARD.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
SANNIÉ.
VERNE.

Anatomie.
Physiologie.
Physique médicale.
Chimie médicale.
Bactériologie.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.
Pathologie et thérapeutique générales.
Pathologie médicale.
Pathologie chirurgicale.
Anatomie pathologique.
Histologie.
Pharmacologie et matière médicale.
Thérapeutique.
Hygiène et médecine préventive.
Médecine légale.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.
Pathologie expérimentale et comparée.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.

Hygiène et clinique de la première enfance.
Clinique des maladies des enfants.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
Clinique des maladies du système nerveux.
Clinique des maladies infectieuses.

Clinique chirurgicale.

Clinique ophtalmologique.

Clinique urologique.

Clinique d'accouchements.

Clinique gynécologique.

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.

Clinique thérapeutique médicale.

Clinique oto-rhino-laryngologique.

Clinique thérapeutique chirurgicale.

Clinique propédeutique.

Clinique de la Tuberculose.

Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.

Clinique de cardiologie.

Clinique de neuro-chirurgie.

Assistance Médico-Sociale.

Professeurs sans chaire.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie.	RENARD	Ophtalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

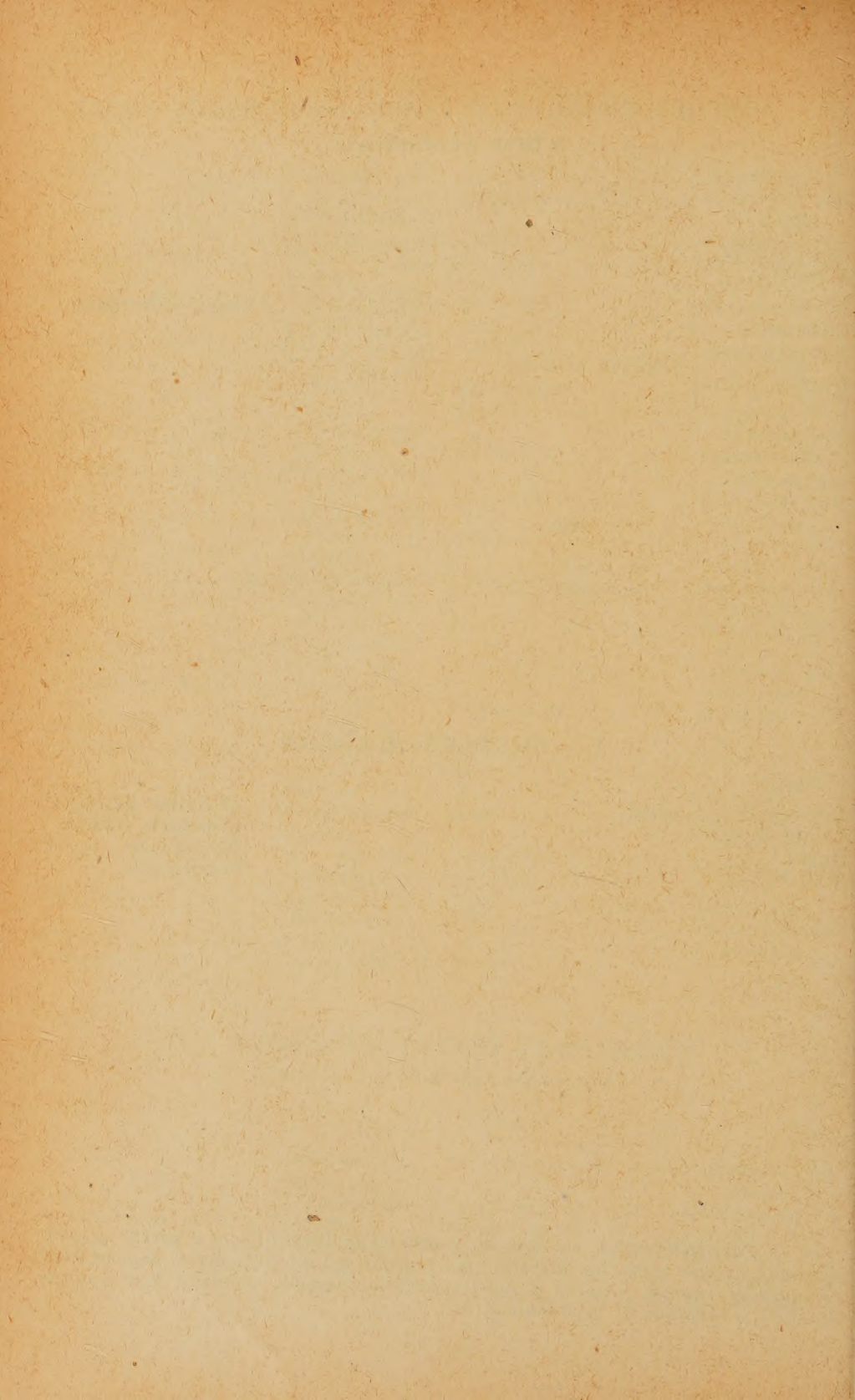
MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROcq.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY.			
	Clinique médicale.		

MM.	
ECALLE.	}
METZGER.	
	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE CHÈRE
DE MES REGRETTÉS PARENTS

qui m'ont été trop tôt enlevés.

A MA CHÈRE FEMME

*Je lui dédie ce modeste travail.
Qu'il soit pour elle un faible gage de
ma grande affection.*

A MA CHÈRE SCEUR LUCIE ET SON MARI

*à qui je dois tant, toute ma reconnaissance
et fidèle attachement.*

A MES FRÈRES RUBIN ET MAURICE

*dont l'amitié fraternelle et l'immense dévouement
ont permis mes études.*

A LA MÉMOIRE CHÈRE DE NOTRE GRAND AMI
LE DOCTEUR LOUIS MENDEL,

brutalement enlevé à l'affection de tous.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN,

*Professeur de la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,
qui a bien voulu nous inspirer ce travail
et nous faire l'honneur de présider
cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR AZÉRAD,

*Médecin des Hôpitaux,
Croix de Guerre,
qui nous a précieusement guidé dans
ce travail. En témoignage de reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME-LOUIS,
*Directeur de l'Ecole de plein exercice de médecine
de Tours,*

*Commandeur de la Légion d'honneur,
En reconnaissance pour l'admirable
enseignement clinique qu'il nous a
prodigué au début de nos études.
Qu'il trouve également toute notre
gratitude pour l'accueil si bienveillant
qu'il nous a réservé dans son
service.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE BERNARD

*Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
En témoignage de reconnaissance pour
la sympathie qu'il nous a manifestée
pendant le temps passé dans son service
et pour tout ce qu'il nous a
appris.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. GAUDEAU,

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tours,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

En témoignage de notre vive reconnaissance pour son enseignement et de respectueux attachement.

A MONSIEUR HENRI SIMONI

Officier de la Légion d'Honneur,

En témoignage d'inaltérable reconnaissance pour ses bons conseils et sa grande bienveillance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. ROY,

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tours,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a donné tant de preuves de son affectueuse bienveillance. Témoignage de notre respectueuse gratitude pour son enseignement et son amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BACHELET,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Témoignage de gratitude et hommage de mon profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. WACHTEL

dont la bienveillance et les conseils nous ont toujours été précieux.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
LAPAYRE ET P. TILLAYE
de l'Ecole de Médecine de Tours
In memoriam.

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MÉDECINE
ET DE L'HÔPITAL DE TOURS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

L'insuline, dont la découverte a complètement révolutionné la thérapeutique du diabète, offre cependant sous sa forme ordinaire des inconvénients assez nombreux.

Parmi ceux-ci, les plus importants sont *l'action un peu brutale* de l'injection d'insuline qui, combinée à la brièveté de cette action, rend nécessaire dans les diabètes graves la *répétition des injections* à diverses reprises au cours d'une même journée.

On a donc tenté d'obtenir une prolongation de la durée des effets de l'insuline et l'insuline huileuse a été le premier résultat des recherches entreprises à ces fins.

L'addition de méricine, de cholestérine, de lécithine, d'albumine, de gélatine a été proposée.

On a fondé des espoirs sur les associations d'adrénaline, d'hypophyse, de tanin, mais les résultats ont été relativement peu encourageants. C'est la découverte de HAGEDORN de la protamine qui, préparée à partir de la laitance de saumon, forme avec l'insuline une combinaison: la protamine-insuline qui a été le point de départ d'une nouvelle thérapeutique du diabète. L'association de zinc ressortant des travaux de SCOTT a permis de retarder l'action hypoglycémiante de l'insuline ordinaire d'abord, de l'insuline-protamine par la suite.

Nous nous proposons d'étudier la marge et les modalités d'application de l'insuline-protamine-zinc. Nous examinerons quelles sont les contre-indications de cette thérapeutique et les résultats que l'on est en droit d'en espérer.

Nous nous efforcerons de tirer, de nos conclusions cliniques, une vue d'ensemble permettant de préciser, dans

la plus grande mesure du possible, le champ d'action de cette substance dans le traitement du diabète.

Ayant eu la bonne fortune d'observer dans le service de M. le Professeur Baudoin entre autres, quelques cas de diabètes sucrés et regardant les données du service, les examens pratiqués, la récente médication administrée aux certains diabétiques par la nouvelle forme d'insuline et l'évolution, l'idée de ce travail nous est venue.

Nous prions Monsieur le Professeur Baudoin, qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse, de bien vouloir agréer nos remerciements pour l'enseignement clinique qu'il n'a jamais cessé de nous prodiguer.

Nous remercions également tous ceux qui nous ont rendu le séjour, dans le service à l'Hôtel-Dieu, agréable et amical.

HISTORIQUE

La découverte de l'Insuline par Banting et Best en 1922 a réalisé un grand progrès dans le traitement du diabète. Ce produit remarquable grâce à son action immédiate, constitue le traitement spécifique du diabète.

Lorsqu'on eut mesuré toutes ses possibilités thérapeutiques, on s'était aperçu que malgré ses qualités évidentes, les précautions prises et sa grande variété de techniques d'utilisation, cette hormone présentait des inconvénients et parfois elle échouait.

Les inconvénients de l'insuline

Les reproches qui ont été formulés contre elle sont groupés en trois catégories:

1° *L'action brève et un peu brutale.*

L'action hypoglycémiant d'une injection d'insuline a une durée de quelques heures (maximum huit heures), parfois même elle n'atteint que cinq à six heures.

La sécrétion normale d'insuline est constamment adaptée aux besoins de l'organisme et maintient la glycémie entre des limites très rapprochées. Or, une injection d'insuline ne reproduisant pas la sécrétion normale, elle provoque une chute brusque par l'efficacité qui réside dans la rapidité et l'intensité de son action.

On a remarqué qu'entre les injections, surtout pendant la nuit, la glycémie remonte à un chiffre élevé. La courbe d'un diabétique soumis à l'insuline présente une série de dénivellations brusques tendant souvent à se faire en flèche, contraire aux conditions physiologiques.

2° *Incidents et accidents.*

L'exagération de ce phénomène entraîne chez le malade à glycémie particulièrement labile, d'une part l'existence d'accidents d'hypoglycémie et, d'autre part, l'existence de glycosurie et d'acétonurie, ce qui équivaut à un échec de la thérapeutique.

3° *Nombreuses injections par jour.*

Pour remédier à ces inconvénients, dans une certaine mesure, il faudrait multiplier le nombre des piqûres; or cette augmentation rend un inconvénient de plus, car l'insulinothérapie devient fastidieuse et souvent les malades la refusent.

On a essayé d'utiliser l'insuline autrement qu'en injections. Par voie buccale, elle est détruite par les ferments digestifs. Le même échec par voie transmuqueuse (nasale, vaginale ou rectale). Hermann et Kassowitz l'ont essayée par voie percutanée, mais ils n'ont pas eu de résultats constants.

ESSAI DE PROLONGATION DE SON ACTION

L'action hypoglycémiante d'une injection d'insuline étant de courte durée, on a cherché à la prolonger. L'idée de ralentir cette action de façon à contrôler en permanence la glycémie sans augmenter le nombre des injections s'est fait jour dès 1925.

Cette insuline-retard aurait encore l'avantage sur l'insuline ordinaire de se rapprocher du rythme de la sécrétion physiologique de cette hormone.

Divers auteurs (Hedwall, Leyton, Chabanier, etc.), essayèrent de retarder l'action de l'insuline en émulsionnant sa solution aqueuse avec une préparation huileuse

(huile d'olive ou de ricin), à la manière de l'huile iodée ou l'huile grise, ou additionnée de myricine et de méta-cholestérine (Bernhard et Strauch).

Brown et H. Schwab, Thiel, se sont servis de la gélatine en suspension colloïdale à 1 %. D'autres auteurs (Leyton) ont eu recours à des suspensions albumineuses ou à la lécithine, mais les injections sont douloureuses.

Campbell a été l'initiateur de cette méthode en employant une solution de gomme arabique à 20 % comme véhicule qui ralentissait l'absorption de l'insuline.

Tous ces procédés possèdent une action prolongée même au delà de 24 heures; mais l'irrégularité de la vitesse de résorption rendait difficile le contrôle de la glycémie; de même la forte viscosité, la possibilité d'abcès entraînant une aggravation du diabète (acidose) viennent en entraver l'emploi.

Farben a essayé les pâtes à l'insuline (insuline Durante) un mélange d'une suspension d'insuline dans un système colloïdal auquel sont adjoints certains oléates destinés à régulariser l'absorption. Cette préparation comme les précédentes n'ont pas donné le résultat espéré.

MM. Labbé et Boulin ont étudié, pendant des mois, différents complexes d'huile et le résultat fut négatif. Parfois l'insuline huileuse était plus lente que celle ordinaire, où l'huile n'étant pas résorbée, l'insuline comme si elle était dissoute dans l'eau, pénétrait rapidement dans la circulation et donnait naissance à de grands accidents d'hypoglycémie, aboutissant au coma.

D'autres auteurs, tenant compte du fait que l'action de l'insuline est normalement contrebalancée par celle des sécrétions antagonistes: hypophysaire, thyroïdienne et surrénalienne qui freinent les excès, eurent l'idée d'injecter aux diabétiques un mélange d'insuline associée d'antagonistes.

L'*insuline adrénalinée*. Clausen, en additionnant 1 mg. d'adrénaline pour 200 unités d'insuline, a démontré que l'effet est prolongé par une absorption lente due à la vasoconstriction. Joselin n'a pas été satisfait en l'expérimentant. Par contre, Berg, Mac Afee et Zucker ont confirmé ces données ayant eu de bons résultats surtout chez les sujets coutumiers d'accidents hypoglycémiques.

L'insuline H ou l'insuline dépôt

Brunnengraber utilisa l'action de l'extrait post-hypophysaire. Schweers publia des résultats intéressants, déclarant avoir obtenu une prolongation de l'action au point qu'il put substituer une seule injection d'insuline-dépôt à 2-3 injections d'insuline ordinaire.

M. Boulin a soulevé à ce sujet des critiques, car tout en reconnaissant que ce produit était intéressant, il déclara qu'il fallait le manier avec prudence car, surtout à fortes doses, il exposerait à des accidents hypoglycémiques.

Ces préparations (additions d'antagonistes de l'insuline) ont en réalité une action à début retardé, mais pas une action prolongée. Tant que se manifeste l'action vaso-constrictrice de l'hormone associée, l'insuline reste au point d'injection, mais lorsqu'elle commence à diffuser, elle le fait à une vitesse normale ou même accrue en raison de la vasodilatation réactionnelle qui succède à la phase de vasoconstriction.

D'autres auteurs ont envisagé de l'insuline gélifiée et insuline au tanin. Hugo, Freund et Sydney ont utilisé une insuline cristallisée préparée par Melville. Toutes ces recherches ont donné un intérêt plutôt théorique que pratique.

Dans l'ensemble, toutes les préparations qui ont cherché à ralentir par des moyens physiques ou physiologiques le passage dans les humeurs d'une insuline soluble, présentent une action hypoglycémiant irrégulière, s'agissant bien entendu d'un vice redhibitoire.

Divers auteurs ont déjà remarqué antérieurement que plus l'insuline était purifiée, plus son action était brève et plus elle exposait donc aux accidents hypoglycémiques.

Pour parer à cet inconvénient, Chabanier (en France) recommandait à titre d'adjuvant l'emploi d'un extrait pancréatique incomplètement purifié, étant donné que l'insuline, telle que la fabriquent les îlots de Langerhans, serait fort différente de l'insuline purifiée employée couramment et que cette hormone se trouverait engagée dans des complexes protidiques qui probablement en prolongent l'effet.

Mais l'emploi de ces insulines imparfaitement désalbuminisées menacent les diabétiques à des accidents anaphylactiques.

LA DÉCOUVERTE DE HAGEDORN

Un sérieux progrès de l'insulinothérapie a été la découverte de Hagedorn.

Etant pendant longtemps dans l'impossibilité d'obtenir une insuline qui ne soit pas soluble dans les milieux organiques, on a envisagé le problème de l'emploi d'une insuline insoluble qui a été résolu par Hagedorn en 1935 de la manière suivante:

L'insuline ordinaire est présentée en solutions acides dont le Ph se tient entre 2,8 et 3,5. L'insuline n'est stable qu'en milieu très acide si les solutions contiennent un Ph plus élevé, elles perdent leur action hypoglyc-

miente. Dans un milieu d'acidité plus faible (Ph 5,2) l'insuline est insoluble et est précipitée. Elle peut devenir soluble dans un milieu d'une acidité très faible, proche de la réaction neutre. En examinant le comportement de l'insuline par rapport à l'acidité du milieu où elle se trouve, on remarque qu'elle est insoluble lorsque le Ph est à l'intérieur d'une zone limitée d'une part et de l'autre de Ph 5,2, point iso-électrique, et qu'elle est soluble pour tout autre réaction plus acide ou moins acide. Les milieux organiques à Ph 7,2 étant très éloignés du point iso-électrique de l'insuline, celle-ci s'y trouve toujours soluble. On a donc cherché de créer une insuline qui soit proche de la réaction neutre des milieux humoraux par son point iso-électrique et alors elle resterait précipitée après injection et ne se résorberait que très lentement.

L'Insuline-Protamine ou insuline-retard.

Pour atteindre ce but, Hagedorn combina l'insuline avec des protéines très alcalines. Il utilisa diverses monoprotamines proposées par Kossel qui sont les plus simples des molécules protéiques déjà étudiées par Meischer en 1868. Ces monoprotamines sont extraites de la laitance de saumon (samline), de hareng (clupéine) ou de maquereau (scombrine). Les préparations ainsi obtenues forment une combinaison étroite de ces deux éléments, désignés sous le nom « *Insuline-protamine* ». L'insuline et la protamine ne sont pas de simples juxtapositions; les groupes carboxyles de la première se lient aux groupes amines de la deuxième. L'action prolongée de cette combinaison est en rapport avec le temps nécessaire à la rupture de ces liaisons. Cette rupture libère l'insuline ordinaire devenue immédiatement soluble dans le milieu organique.

Cette préparation d'insuline-protamine donne un pré-

cipité sous forme de minimes particules demeurant à l'état de suspension. Si on ajoute à cette solution un corps tampon, on amène la préparation au point iso-électrique de 7,2, c'est-à-dire à un Ph voisin de celui du sang. Cela est nécessaire avant l'injection, car si l'insuline-protamine est injectée en solution, elle ne précipite pas au contact des humeurs.

Les recherches faites par la suite par Hagedorn et ses collaborateurs Jenson, Krarup, etc., ont assigné à cette nouvelle insuline une action continuée, sans à-coup, environ deux fois plus lente que celle de l'insuline ordinaire. Son effet ne s'exerçait qu'au bout de six heures pour continuer pendant douze heures. Ils ont remarqué que la glycémie s'abaissait lentement, régulièrement, sans oscillations brutales. L'action de l'insuline-protamine permet d'obtenir dans presque tous les cas un contrôle efficace et un abaissement plus sûr de la glycémie avec un nombre restreint d'injections.

Les auteurs étrangers tels que Joselin, Rott (Boston), Kerr (Toronto), Sandoni (Philadelphie), Drysdale (Rochester) et Schorr (Stockholm) ont confirmé les travaux de Hagedorn.

En France, les avis sont différents:

MM. Rivière et Pozzo di Borgo ont confirmé l'insuline-protamine aussi favorablement que les auteurs étrangers.

Pour MM. Rathery et de Traversière, la Protamine-Insuline est loin d'être dénuée d'intérêt et ils ont l'impression que ce produit peut et doit être amélioré.

Par contre, d'après les travaux de MM. Labbé et Boulin, ils ont été dans l'impossibilité de mettre en évidence une supériorité quelconque de l'insuline-protamine sur l'insuline ordinaire.

M. Schwab a constaté que la Protamine-Insuline

agissait trop tardivement dans les cas graves et qu'une deuxième injection d'insuline ordinaire devenait indispensable. De même, la résorption du dépôt de Protamine-Insuline lui semblait être assez irrégulière.

L'insuline-zinc et l'insuline-protamine-zinc

Le groupe Protamine-Insuline a gagné en importance depuis la découverte de l'action des sels des métaux lourds sur les effets biologiques de certaines hormones.

En continuant d'étudier le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline, Bertrand et Machebœuf firent des recherches sur l'action retardatrice des métaux sur l'insuline et conclurent en faveur du nickel et du cobalt sans résultat pratique.

Sahyun et Feldkamp ont fait aussi des recherches sur l'insuline cristallisée et ont prouvé à l'évidence l'influence spécifique du zinc.

Maxwell a observé que l'addition de sels de zinc augmente les effets de l'extrait gonadotrope de l'hypophyse.

Scott et Ficher (Toronto) (1935) ont constaté que la cristallisation de l'insuline s'effectuait favorablement en présence des sels de zinc, métal que Delezenne avait décelé antérieurement dans le pancréas. A la suite de leurs nombreuses expériences sur les souris, les auteurs canadiens ont observé que le zinc avait pour effet de retarder l'action de l'insuline et que si l'on supprime les sels de zinc l'influence retardatrice disparaît, alors que les sels de zinc ne possèdent par eux-mêmes aucun pouvoir hypoglycémiant.

Rabinowitch fit des expérimentations chez l'homme. Elles ont montré qu'un des sels de zinc (acétate, chlorure, sulfate) additionné à très faible dose à l'insuline ordinaire, insuline protamine ou insuline cristallisée, ra-

lentit et prolonge l'action hypoglycémiant de cette hormone. Par contre, le sel de zinc à doses fortes inhibe complètement l'action insulinique.

De tous ces travaux, nous avons obtenu deux formes nouvelles d'insuline: l'insuline cristallisée-zinc et l'insuline-protamine-zinc.

L'*insuline-zinc* au point de vue action, elle correspond cliniquement à celle de la Protamine-Insuline ayant une durée des effets de 7 à 12 heures. L'Insuline-zinc permet de réduire la dose d'insuline ordinaire et des injections. D'après certains auteurs qui l'ont expérimentée, elle exposerait les malades à de graves accidents d'hypoglycémie.

En poursuivant leurs recherches, Scott et Fisher ont vu que l'adjonction de sels de zinc à l'Insuline-Protamine renforce considérablement ses effets et qu'ils possèdent sur l'Insuline-Protamine une action retardatrice analogue à celle qu'ils possèdent sur l'insuline ordinaire. Voici les raisons qui ont poussé les auteurs canadiens à préconiser l'addition de zinc à l'Insuline Protamine:

1° Le pancréas contient des quantités notables de zinc (Delezenne), de même les insulines commerciales.

2° Le zinc se combine facilement à l'insuline, il facilite sa précipitation et précipite avec elle.

3° Le zinc se combine facilement aux protéines basiques.

NATURE DE L'INSULINE-PROTAMINE-ZINC

Cette dernière association, ce complexe appelé l'Insuline-Protamine-Zinc, marque un grand progrès dans le traitement insulinique du diabète. Il représente actuellement la préparation à action hypoglycémiant prolongée avec des effets plus doux et plus durables. Comme

le nom l'indique, c'est une insuline-protamine à laquelle on a additionné 1 mg. de zinc pour 500 unités d'insuline. Il n'existe aucun risque d'intoxication. Joselin a fait remarquer qu'un homme devrait recevoir pendant 14 ans environ 100 unités d'Insuline-Protamine-Zinc par jour pour atteindre la moitié de la quantité de zinc normalement contenue dans l'organisme.

L'Insuline-Protamine-Zinc est une solution présentée sous forme de suspension fine, trouble, opalescente, dont les particules tendent à se rassembler dans le fond du flacon. Cette nouvelle insuline est délivrée dans des ampoules contenant 40 unités pour 1 cc., ou dans deux ampoules, l'une contenant l'Insuline-Protamine-Zinc, et l'autre, la substance-tampon.

Les qualités de l'Insuline-Protamine-Zinc comparées à celles de l'Insuline ordinaire.

Joselin a écrit que l'Insuline-Protamine-Zinc représente le plus grand progrès qu'on ait réalisé dans la thérapeutique du diabète depuis la découverte de l'insuline.

Action retardée sur la glycémie

L'Insuline-Protamine-Zinc, relativement peu soluble dans les liquides tissulaires, a un début d'action hypoglycémiant qui se manifeste après une période latente assez considérable et peut varier de 3 à 6 heures; elle est encore plus courte lorsque les doses sont très fortes.

Pour pouvoir contrôler la glycémie pendant ce délai, on a proposé d'associer à l'Insuline-Protamine-Zinc quelques unités d'insuline ordinaire. En pratique, il arrive que l'influence de l'injection de la veille, prolongée au delà de 24 heures, suffise à maintenir la glycémie nor-

male pendant les heures qui suivent l'injection du jour présent.

Le début d'action d'une injection d'insuline ordinaire commence à agir une demi-heure après et ne dépasse pas huit heures. La chute de la glycémie après injection de l'insuline ordinaire est brusque et la courbe d'hypoglycémie tendant souvent en flèche et susceptible de favoriser l'apparition d'un état acidosique.

Action prolongée sur la glycémie

La durée de l'action hypoglycémiant s'étale sur environ 18 heures. Cette durée est variable selon les individus et surtout selon la dose injectée. A la dose de 20 à 30 et même 40 unités, cette action peut durer près de vingt-quatre heures. Les doses très fortes ont une durée d'action d'environ 48 heures. En pratique, les doses moyennes employées couramment (40 unités) ne dépassent que très peu le cap des 24 heures. Il peut toutefois, se produire des chevauchements d'actions hypoglycémiantes, dont il faut tenir compte en établissant le bilan thérapeutique; l'effet d'une dose ne peut être jugé qu'après un traitement d'au moins trois jours. L'Insuline-Protamine-Zinc exerce simultanément son action sur la glycémie, glycosurie et acétonurie.

La chute de la glycémie après injection d'Insuline-Protamine-Zinc n'est jamais brusque, elle s'accroît progressivement et la courbe d'hypoglycémie tend à se faire en plateau. On évite ainsi, dans les formes observées de diabète grave traitées à l'insuline ordinaire, les alternances d'hypo et hyperglycémie dans la même journée, ainsi que les fréquentes et même violentes oscillations chez certains malades (aussi bien chez l'enfant que chez le vieillard).

Le diabétique traité à l'Insuline-Protamine-Zinc ne présente plus l'inconvénient d'une glycémie moyenne trop élevée qu'on remarquait à la suite d'un traitement insulinién habituel.

Cette action pourrait présenter aussi un grand avantage dans le traitement du diabète pour éviter ses complications. En effet, ces dernières semblent être directement conditionnées par l'hyperglycémie et nous avons vu que l'insulinothérapie est souvent incapable d'en prévenir l'apparition.

L'Insuline-Protamine-Zinc faisant disparaître l'inconvénient de l'insuline ordinaire et régularisant en plus le métabolisme glucidique au cours du traitement, elle permettrait d'éviter l'apparition des complications vasculaires, oculaires et neurologiques telles que la gangrène, l'artérite, des troubles oculaires et neurologiques. Cette amélioration du pronostic général du diabète est une nouvelle et heureuse acquisition thérapeutique dont l'intérêt mérite d'être souligné.

L'Insuline-Protamine-Zinc donne un abaissement rapide de la glycémie, celle-ci étant ramenée en peu de temps à la normale ou presque. Tandis qu'avec l'insuline et un régime sévère, la glycémie reste élevée.

Avec l'Insuline-Protamine-Zinc, on peut diminuer notablement le nombre des injections et simplifier le traitement du diabète grave.

Les inconvénients et les défauts de l'ancienne thérapeutique du diabète sucré dus au régime et à l'insuline ordinaire sont évités par l'Insuline-Protamine-Zinc.

Le traitement insulinién réclamait un régime caractérisé par la pauvreté en hydrates de carbone, la plus grande partie de la ration énergétique étant fournie par des albumines et graisses.

Dans le régime d'un diabétique, la ration en hydrates

de carbone était de 80 gr. (réduction excessive pendant qu'un sujet normal nécessite 300 à 400 gr.). Ce malade qui est menacé des plus graves dangers: l'artérite avec ses diverses localisations, est privé du seul aliment qui paraît sans danger pour les vaisseaux et en revanche on lui fait accroître la ration en graisses et albumines qui sont en effet nocives à des artéritiques.

L'Insuline-Protamine-Zinc permet un régime plus riche en hydrates de carbone. Toutefois, il y a lieu de ne pas dépasser les rations moyennes de 150 gr.

Emploi clinique de l'Insuline-Protamine-Zinc

L'emploi de l'Insuline-Protamine-Zinc a été étudié par de nombreux auteurs à l'étranger: MM. Joselin, Hagedorn, Rabinowitch, Bennet, Krarup, etc....

En France: MM. Rathery, Boulin, Schwab, de Traversière, Carrié, etc....

De tous ces travaux aucune doctrine formelle ne s'est encore dégagée. L'Insuline-Protamine-Zinc doit être administrée avec grande prudence et avant de l'employer couramment, il faudrait arriver à acquérir son manie-ment comme pour l'insuline ordinaire. Toutefois, un certain nombre de points ont été précisés qui peuvent servir de repère pour le traitement.

INDICATIONS

L'Insuline-Protamine-Zinc est indiquée dans les formes suivantes de diabète:

1° *Diabètes graves avec acidose* chez qui il est souvent très difficile de ramener la glycémie à jeun à la normale ou à son voisinage; nécessitant plusieurs injec-

tions d'insuline ordinaire par jour (trois, quatre et même plus).

Ces chiffres d'injections compliquent l'existence des malades qui préfèrent y renoncer, et dans ce cas ils présentent par la suite une glycosurie abondante et une hyperglycémie importante, qui peuvent mener à des conséquences fâcheuses.

L'Insuline-Protamine-Zinc simplifie le traitement et apporte aux diabétiques un énorme avantage susceptible par son action prolongée, de freiner l'ascension glycémique pendant le nyctémère et au prix d'une seule injection d'abolir l'hyperglycémie, la glycosurie et l'acidose pour une durée d'environ 24 heures.

Dans ce cas, nous avons pu administrer jusqu'à 80 unités d'Insuline-Protamine-Zinc, en une seule injection, pendant deux ou trois jours de suite. La dose de 70 unités peut être tolérée pendant longtemps par de grands diabétiques. En général, il vaut mieux recourir à une dose modérée de 50 à 60 unités en une seule injection, sans avoir jamais eu d'échec.

Dans le cas contraire, il faut adjoindre à l'Insuline-Protamine-Zinc une à trois injections d'insuline ordinaire et ainsi la glycémie à jeun peut se rapprocher de la normale sans l'atteindre.

2° *Les diabètes légers avec dénutrition*: L'Insuline-Protamine-Zinc injectée en une seule fois, à la dose variant de 20 à 40 unités, nous a permis d'obtenir une désuocration totale et un retour de la glycémie à jeûn à la normale, à un taux même inférieur à 1 gr. 25. Ce groupe de malades bénéficie d'un résultat absolument parfait du traitement par l'Insuline-Protamine-Zinc.

La supériorité à l'insuline ordinaire est évidente. Les malades, alors qu'ils étaient astreints de subir plusieurs injections d'insuline ordinaire, ne reçoivent à présent

qu'une seule injection d'Insuline-Protamine-Zinc avec des résultats meilleurs; la dose de cette dernière étant réduite d'environ $1/5$ par rapport à la dose d'insuline ordinaire.

3° *Les diabètes simples des gens âgés*: A ces malades polyscléreux ayant une glycémie élevée de plus de deux grammes et à seuil rénal élevé, on leur fait baisser difficilement la glycémie par le régime.

L'Insuline-Protamine-Zinc est pour ces cas d'une indication primordiale. Ces diabétiques à l'état d'hyperglycémie élevée sont en effet exposés, malgré l'insuline, soit à des accidents immédiats (rupture d'équilibre humoral) ou tardifs (artérites, rétinites, etc.), soit à des accidents infectieux (gangrène, anthrax).

Du reste, M. Boulin conclut qu'un diabétique ne doit plus demeurer hyperglycémique, aussi bien qu'un brigitique ne doit pas conserver son hyperazotémie ou qu'un anémique son hypoglobulie.

Ces hyperglycémies, même avec le régime le plus sévère, sont irréductibles. L'insuline est souvent insuffisante.

L'Insuline-Protamine-Zinc, administrée par doses minimes, donne des résultats plus que satisfaisants.

4° *Toutes les complications et surtout infectieuses du diabète.*

a) *Le diabète compliqué de tuberculose pulmonaire.* Ces malades nécessitent souvent de fortes doses d'insuline ordinaire qui leur provoquent des malaises d'hypoglycémie et les fatiguent. L'Insuline-Protamine-Zinc peut leur éviter ou réduire tout au moins les malaises, ainsi que le nombre des injections.

b) L'emploi d'Insuline-Protamine-Zinc est indiqué pour les mêmes raisons chez les diabétiques compliqués

d'angine de poitrine, chez qui l'insuline ordinaire provoque l'apparition de crises.

c) *Pour les gangrènes et toute autre infection diabétique*, si leur évolution n'est pas trop rapide et qu'on puisse attendre la limitation pour intervenir, l'Insuline-Protamine-Zinc est préférable aux injections répétées d'insuline ordinaire, car elle permet par son action d'obtenir des glycémies basses qui sont particulièrement recommandables dans le traitement des gangrènes. S'il y a urgence, il vaut mieux recourir à de fortes doses d'insuline ordinaire.

d) L'Insuline-Protamine-Zinc associée à l'insuline ordinaire est d'un grand secours *dans les complications tuberculeuses, chirurgicales et surtout infectieuses du diabète*.

En dehors de ces indications majeures, l'Insuline-Protamine-Zinc semble encore supérieure à l'insuline ordinaire.

5° *Chez les jeunes diabétiques et diabétiques sympathicotoniques*: L'Insuline - Protamine - Zinc rendra de grands services et aura une supériorité sur l'insuline chez un certain nombre de sujets et en particulier chez les enfants, les anxieux et les névropathes. Ceux-ci sont très difficiles à rendre aglycosuriques parce que l'augmentation de la dose d'insuline provoquerait, par son action aussi courte que violente et par la baisse brutale de la glycémie, des malaises d'hypoglycémie et parfois même des crises d'épilepsie.

6° Un, parmi les nombreux malades observés par M. Schwab n'ayant jamais pu augmenter de poids même avec trois injections d'insuline ordinaire, a gagné 9 kg. en un an avec une seule injection quotidienne d'Insuline-Protamine-Zinc.

7° *Dans les diabètes de gravité moyenne:* Ces malades ayant eu pendant longtemps un régime approprié et une dose quotidienne de 50 unités d'insuline ordinaire n'ont pas donné des résultats assez satisfaisants.

Avec un régime plus riche en hydrate de carbone et avec l'Insuline-Protamine-Zinc à la dose de 30 à 40 unités, M. Boulin a obtenu des résultats régulièrement meilleurs que par l'insuline ordinaire. En effet, sur 25 diabétiques soumis au traitement par l'Insuline-Protamine-Zinc, on a obtenu une désucration complète d'urine et un abaissement de la glycémie à jeûn, celle-ci n'étant pas ramenée strictement à la normale, c'est-à-dire au-dessous de 1 gr. 25, mais à un taux voisin entre 1 gr. 25 et 1 gr. 50.

8° *Les diabètes sans acidose et dénutrition:* Le régime n'étant pas restrictif en hydrates de carbone et le diabétique n'étant pas soumis à une alimentation trop riche en albumine et graisse, on arrive à le désucre, à le ramener à une glycémie normale et le maintenir en équilibre de poids. Dans ce cas, l'insuline ordinaire est inutile et l'Insuline-Protamine-Zinc également.

Si ces conditions ne sont pas toutes favorables, il vaut mieux soumettre ces diabétiques à un traitement d'Insuline-Protamine-Zinc à une dose de 20 à 40 unités.

9° *Les diabètes à glycémie labile:* *A priori*, on aurait pu attendre de bons résultats chez les diabétiques à glycémie labile. En réalité, ces malades ne s'accommodent guère mieux à l'Insuline-Protamine-Zinc qu'à l'insuline ordinaire.

CONTRE-INDICATIONS

1° *Le coma diabétique*: Le coma diabétique qui nécessite un traitement d'extrême urgence, l'Insuline-Protamine-Zinc est une contre-indication, car son action n'est pas assez rapide. Toutefois, nous possédons une observation de coma chez un diabétique à la suite d'une pneumonie dans laquelle l'Insuline-Protamine-Zinc, en association avec l'insuline ordinaire, a donné des résultats satisfaisants. Cette adjonction évita au malade la réascension de la glycémie pendant la nuit qui suivit le coma, évitant également d'autres nombreuses injections d'insuline ordinaire.

2° *Gangrène et suppurations*: Chez les sujets porteurs de gangrène ou suppurations nécessitant une opération d'urgence, il faut agir vite pour les désucrier. Dans ce cas, l'Insuline-Protamine-Zinc ne devrait pas être indiquée. Cependant, si le malade est bien suivi, on pourrait associer l'Insuline-Protamine-Zinc à l'insuline ordinaire, mais avec beaucoup de prudence. La dose d'Insuline-Protamine-Zinc doit être modérée et ne jamais dépasser 30 à 40 unités.

L'association des deux insulines rend de grands services à l'opéré qui restera pendant 24 heures sous l'effet insulinique et en même temps on épargnera au malade d'autres injections pendant cette période.

3° Selon Joselin, *pour les malades qui exécutent des efforts physiques variables*, il sera préférable de se servir de l'insuline ordinaire plutôt que de l'Insuline-Protamine-Zinc.

Chez ces malades, en effet, une augmentation du travail musculaire influe sur le métabolisme sucré et exige

souvent une adaptation de la dose d'insuline aussitôt l'apparition des troubles d'hypoglycémie.

La même conduite doit être observée *chez les diabétiques instables* qui prennent leur repas irrégulièrement et qui sont exposés à faire d'un instant à l'autre une poussée d'acidose.

La plupart des malades vivant dans de telles conditions sentent parfaitement leurs besoins et arrivent à manier l'insuline avec une souplesse que l'offre pas l'Insuline-Protamine-Zinc.

INCIDENTS ET ACCIDENTS D'HYPOLYCYÉMIE

L'Insuline-Protamine-Zinc, tout comme l'insuline ordinaire, ne met pas le diabétique à l'abri des manifestations d'hypoglycémie. Les incidents sont caractérisés par des malaises et céphalées passagers dus à l'action hypoglycémique. Les accidents qui sont dus à l'hypoglycémie causée par l'Insuline-Protamine-Zinc, ou pour mieux dire à l'hyperinsulinémie, présentent des caractères différents de ceux dus à l'insuline ordinaire.

a) *Complications générales*: Les accidents d'hypoglycémie se manifestent par un début progressif, camouflé, sans signes végétatifs d'excitation dus à l'hyperadrénalinémie: tachycardie, sueurs et tremblements. Si toutefois les troubles végétatifs se manifestent, il est facile de les enrayeur.

Au contraire, les signes qui prédominent sont des troubles dépressifs: somnolence et asthénie.

Les convulsions si fréquentes après l'insuline ordinaire ne surviennent que rarement.

Les troubles psychiques, se caractérisant par le manque d'orientation et l'amnésie, sont aussi rares.

Ces accidents se manifestent surtout au début du traitement, ils surviennent tardivement (12 heures ou plus après l'injection), surtout au milieu de la nuit et parfois à n'importe quel moment de la journée. L'action est plus brutale et sa durée est plus prolongée. Ces manifestations d'hypoglycémie sont rares.

D'après une communication parue dans la *Société Médicale des Hôpitaux*, sur 400 cas ayant trait à 979 injections d'Insuline-Protamine-Zinc, il y a eu 21 accidents.

Ordinairement, les accidents se présentent d'une manière banale et se manifestent par: simples malaises, sueurs profuses, diplopie et sensations hypothermiques.

Parfois, mais très rarement, des accidents plus sérieux ont été observés se caractérisant par: céphalée, nausées, vomissements, convulsions, paralysies et coma.

M. Boulin a observé des cas où la glycémie tombait même à 0 gr. 60, 0 gr. 50 sans aucun accident, grâce à la lenteur avec laquelle s'abaissait la glycémie.

Ces troubles d'un ordre un peu spécial, liés à un excès dans la dose ou à des chevauchements d'actions hypoglycémiantes se voient surtout pendant la période de mise en traitement, au moment où l'insuline ordinaire est remplacée par l'Insuline-Protamine-Zinc.

Pour cette raison, malgré que l'Insuline-Protamine-Zinc soit au total moins dangereuse encore que l'insuline, le début du traitement nécessite une surveillance spéciale du malade.

Toute difficulté, en règle générale, sera évitée si la glycémie peut être contrôlée régulièrement pendant cette période, ce qui n'est souvent possible qu'à condition que le diabétique soit hospitalisé.

b) *Complications locales*: Les injections d'Insuline-Protamine-Zinc sont plus douloureuses, devant être pra-

tiquée superficiellement, mais elles sont supportables. On a remarqué des éruptions d'urticaire, de prurit, des éruptions bulleuses, mais le caractère de ces dernières rend douteux que l'Insuline-Protamine-Zinc ait été réellement en cause.

Les tumeurs cutanées et les atrophies graisseuses localisées, fréquentes au cours des traitements par l'insuline ordinaire, n'existent pas au cours du traitement par l'Insuline-Protamine-Zinc.

c) *Traitement des accidents*: Ils cèdent à l'administration de sucre, d'adrénaline et de jus de fruits. Les auteurs étrangers conseillent de donner aux malades une grande quantité d'hydrates de carbone, jusqu'à disparition des accidents. Pour rendre les accidents plus rares et moins graves, on pourrait utiliser une Insuline-Protamine-Zinc additionnée d'adrénaline dans la proportion de $1/10^e$ de milligramme pour 200 unités.

Tout d'abord, *quelques notions diverses* pour arriver au traitement, maniement et au dosage de l'Insuline-Protamine-Zinc.

L'Insuline-Protamine-Zinc nécessite plus de précautions que l'insuline ordinaire, car les accidents hypoglycémiques dus à l'Insuline-Protamine-Zinc sont parfois plus difficiles et plus tenaces à maîtriser que ceux dus à l'Insuline ordinaire.

L'Insuline-Protamine-Zinc, comme l'insuline ordinaire, exige une conduite qu'on ne doit pas négliger. Le médecin traitant doit la manier avec beaucoup d'attention et de surveillance. Les malades qui seront soumis à ce nouveau traitement doivent être éduqués, c'est-à-dire intelligents, dociles et avoir une activité régulière. On arrive ainsi à obtenir de bons résultats et à éviter des accidents.

Le taux de l'insuline injectée doit être fonction de la

tolérance hydrocarbonée de la ration alimentaire du diabétique. Le malade doit donc être bien équilibré. Il faut l'astreindre à un régime fixe, bien pesé, car la détermination de la dose de l'Insuline-Protamine-Zinc est assez délicate, difficile et même dangereuse. Les diabétiques soumis à l'Insuline-Protamine-Zinc devraient répartir les glucides de son régime le plus également possible entre ses repas, après avoir obtenu un régime soigneusement prescrit et régulièrement suivi. Autrement un écart de régime ou un changement d'activité peuvent mener à provoquer des accidents qu'on pourrait attribuer à tort à l'Insuline-Protamine-Zinc.

L'Insuline-Protamine-Zinc est incontestablement plus active que l'Insuline ordinaire. A nombre égal d'unités, l'Insuline-Protamine-Zinc abaisse davantage la glycosurie. Une dose d'Insuline-Protamine-Zinc égale au $\frac{3}{4}$ ou même $\frac{2}{3}$ d'une dose d'Insuline ordinaire produit le même effet.

Pour parvenir à juger l'effet d'une dose d'Insuline-Protamine-Zinc, il faut toujours la répéter pendant trois jours avant de la modifier. Une glycosurie transitoire peut apparaître pendant ce délai, il faut savoir ne pas en tenir compte. L'Insuline-Protamine-Zinc se stabilise et atteint son maximum trois jours après le début du traitement.

Ne jamais faire l'injection d'Insuline-Protamine-Zinc autrement que dans le tissu cellulaire sous-cutané et assez superficiellement pour que son action retardatrice puisse conserver cette qualité. Etant donnée la résorption rapide de l'Insuline-Protamine-Zinc, il est dangereux de faire l'injection par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou même sous-cutanée profonde.

L'Insuline-Protamine-Zinc étant un liquide trouble, une véritable suspension de minuscules particules, on ne

saurait donc assez insister de bien agiter l'ampoule avant l'emploi; autrement, avec le liquide surnageant, l'effet de ce produit serait bien au-dessous de sa valeur réelle et son action inégale. L'Insuline-Protamine-Zinc titre le double que l'Insuline ordinaire (40 unités par cc.). Il y a des seringues spéciales graduées en $1/40^e$ de cc. en unité d'Insuline-Protamine-Zinc.

Le Régime

Pour un diabétique, le régime est celui qui est habituellement prescrit. Mais avec un traitement à l'Insuline-Protamine-Zinc, le régime peut être suffisamment riche en hydrates de carbone (150 gr.). Il est bien évident qu'un régime trop riche nécessiterait une dose augmentée d'Insuline-Protamine-Zinc.

La répartition des hydrates de carbone est aussi à modifier. Il faut les répartir sur 3 ou 4 repas dans la journée. Le repas qui suit l'injection en comportera le moins.

Hagedorn préconise la répartition suivante:

Injection d'Insuline-Protamine-Zinc le soir; hydrates de carbone: $2/5$, $2/5$, $1/5$.

D'après Randall:

Injection d'Insuline-Protamine-Zinc le matin; hydrates de carbone: $1/5$, $2/5$, $2/5$.

D'autres auteurs ont proposé des répartitions sur quatre repas.

TRAITEMENT

Posologie et réglage des doses d'Insuline-Protamine-Zinc

D'après M. Boulin:

1. *Le Petit Diabète* rendu aglycosurique grâce au régime, sa glycémie reste cependant élevée. Pour la ra-

mener à la normale, on commence par une injection d'Insuline-Protamine-Zinc à la dose journalière de 10 unités. Après une semaine de traitement, on fait au malade une glycémie à jeun et si elle dépasse 1 gr. 25, on augmente la dose de deux unités jusqu'à ce qu'on arrive à obtenir la dose atteinte. Par la suite, en tâtonnant la tolérance du malade, on peut arriver souvent à se contenter de trois injections par semaine.

2. Si le diabétique, malgré le traitement insulinién, reste glycosurique (le malade n'ayant pas suivi strictement son régime), on lui institue l'Insuline-Protamine-Zinc de la même manière que la précédente. Tous les deux jours, un examen d'urine est nécessaire et tant qu'elle renferme du sucre, on augmente de deux unités la dose initiale de dix.

Après avoir obtenu l'absence de sucre dans les urines, on fait une glycémie. Si elle dépasse 1 gr. 25, on augmente encore la dose d'Insuline-Protamine-Zinc de deux unités jusqu'à ce qu'on arrive à une glycémie normale.

3. Si le diabétique présente une glycosurie et de l'acidose, il faut commencer à l'équilibrer avec l'Insuline ordinaire à raison de plusieurs injections quotidiennes (suivant la gravité du diabète). Ainsi on parvient à la dose optima d'Insuline ordinaire par laquelle le diabétique n'a plus de sucre, ni acidose et commence à reprendre du poids. Arrivé à ce stade, on substitue l'Insuline-Protamine-Zinc à l'Insuline ordinaire. On remplace les multiples injections de cette dernière par une seule d'Insuline-Protamine-Zinc égale au $\frac{3}{4}$ de la dose totale d'Insuline ordinaire. Cette dose ainsi réduite évite les accidents hypoglycémiques. Il faut continuer le traitement pendant 3 à 5 jours et ne pas tenir compte si une

glycosurie transitoire et une poussée d'acidose peuvent apparaître pendant ce délai.

Au bout de 3 à 5 jours de traitement, si le malade conserve du sucre, il faut augmenter la dose de deux unités tous les deux jours jusqu'à désucration. Après avoir réalisé cette dernière, on fait une glycémie et si elle dépasse 1 gr. 25, on augmente de nouveau la dose de deux unités par semaine jusqu'à obtention d'une glycémie normale. A ce stade, on peut fixer la dose nécessaire au malade.

Malheureusement, la pratique de cette nouvelle insuline est plus difficile que la technique. Dans les deux premiers cas envisagés, on arrive à de bons résultats sans aucune complication. Par contre, dans le troisième cas où nous avons affaire à un diabétique avec glycosurie et acidose, le seul traitement à l'Insuline-Protamine-Zinc ne suffit pas.

En effet, une certaine dose d'Insuline-Protamine-Zinc laisse subsister de la glycosurie et si la dose est à peine plus élevée, elle entraîne des accidents d'hypoglycémie, sans pour cela supprimer la glycosurie. On a remarqué que souvent, en pareil cas, l'Insuline-Protamine-Zinc abaisse notablement la glycémie dans la nuit suivant l'injection, mais n'empêche pas l'ascension de la glycémie post-prandiale qui devient génératrice de glycosurie. On peut essayer de changer le moment de l'injection, mais le mieux est de pratiquer une dose d'Insuline ordinaire avant le ou les repas générateurs de glycosurie. Il faut faire une dose d'Insuline ordinaire proportionnée à la quantité du sucre dans les urines qu'on désire faire disparaître.

Le grand avantage, dans ce cas, de l'Insuline-Protamine-Zinc (son unicité de piqûres) s'efface.

L'association de l'Insuline-Protamine-Zinc et de l'In-

insuline ordinaire permet d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie.

On commence par des doses de 40 à 50 unités d'Insuline-Protamine-Zinc égale aux $\frac{3}{4}$ de la totalité d'Insuline ordinaire que le diabétique recevait avant, et on complète le reste, c'est-à-dire par $\frac{1}{4}$ d'Insuline ordinaire réparti avant les repas en une, deux ou trois fois, suivant l'état du diabétique. Enfin, lorsque l'équilibre est réalisé, on essaie de remplacer progressivement les injections d'Insuline ordinaire en Insuline-Protamine-Zinc. Si le malade présente des malaises on s'arrête, on tâtonne; si non, on supprime complètement l'Insuline ordinaire et l'on ne maintient que l'Insuline-Protamine-Zinc.

Si la glycémie à jeun est normale, on continue toujours la même dose d'Insuline-Protamine-Zinc. Si la glycémie est de plus de 1 gr. 25, on accroît doucement cette dose jusqu'à obtention d'un résultat.

Il faut noter que les injections simultanées d'Insuline-Protamine-Zinc et d'Insuline ordinaire ne doivent pas être pratiquées avec la même seringue ni au même endroit.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

La malade M^{me} C. O., âgée de 28 ans, employée de commerce, entre dans le service à l'Hôtel-Dieu le 14 février 1938, pour glycosurie et acétonurie.

Le début de son diabète remonte à janvier 1936, caractérisé par une polyphagie croissante avec augmentation de poids (14 kg.), une soif intense de 6 litres environ et surtout nocturne. Polyurie et polakurie nocturnes. Elle consulta un médecin en octobre 1936 et on découvrit dans ses urines 42 gr. 5 de sucre par litre. La malade se plaint d'asthénie et de somnolence.

Antécédents: Parents bien portants, pas de diabète familial.

A l'*examen clinique*: rien d'anormal à constater. Mise au régime et à l'insuline ordinaire (20 à 30 unités) du 15 février au 17 mars 1938, on a remarqué la présence de glycosurie ainsi que l'acétonurie persistant avec une diminution peu apparente.

Le 17 mars, on décida de la traiter avec de l'Insuline-Protamine-Zinc ainsi qu'au régime adéquat.

On a commencé par la dose de 60 unités d'Insuline-Protamine-Zinc, on l'a tantôt diminuée, tantôt augmentée pour arriver à 80 unités d'Insuline-Protamine-Zinc. Enfin, vers le 26 août 1938, on l'a stabilisée à 50 unités d'Insuline-Protamine-Zinc.

L'acétone, 0 depuis le traitement de l'Insuline-Protamine-Zinc.

Sucre: diminution progressive pour arriver à des traces indosables.

Les glycémies pratiquées aux dates suivantes indiquent:

Le 24 mars 1938..... 0 gr. 79

Le 9 avril 1938..... 0 gr. 68

Le 19 novembre 1938..... 0 gr. 93

Le 30 juin 1939 0 gr. 65

A noter que la malade est sortie du service plusieurs fois depuis février 1938 à août 1939.

Pendant le traitement à l'Insuline-Protamine-Zinc, la malade a présenté deux malaises dans la même journée du 25 mars 1938; un le matin à la suite de son injection à la dose de 60 unités d'Insuline-Protamine-Zinc, l'autre à midi. Les malaises ont été calmés par l'ingestion de sucre et de jus de fruits.

Les 25 et 26 août 1938, un autre malaise après une injection d'Insuline-Protamine-Zinc à la dose de 80 unités.

La malade a quitté le service très améliorée, ne présentant plus de soif intense. Les urines ne contiennent plus d'acétone; le sucre, traces indosables et la glycémie est basse.

Observation n° 2

M^{lle} T. A., âgée de 33 ans, est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu le 28 avril 1938 pour diabète sucré et acidose. La maladie a commencé il y a environ 4 ou 5 mois par une polydypsie polyphagie et avec amaigrissement important.

Antécédents: Pas de diabète familial, pas d'autres maladies et rien à signaler par ailleurs. De même qu'à l'examen clinique.

L'examen des urines pratiqué à son entrée dans le service montre: 49 gr. de sucre par litre et présence d'acétone, et albumine=0.

La glycémie est de 2 gr. 57.

Traitement. — Le régime réduit en ce qui concerne les hydrates de carbone en même temps qu'un traitement insulinique ordinaire de 20 unités par jour du 1^{er} au 23 mai, n'ont pas donné le résultat espéré.

Le 23 mai, on a pensé à lui administrer de l'Insuline-Protamine-Zinc, tout en tâtonnant entre les doses de 40 et 60 unités pour enfin la ramener progressivement à 35 unités, qui est restée la dose actuelle.

Les divers examens des urines nous ont démontré la disparition complète de l'acétone. Le taux de sucre est presque toujours insignifiant, souvent nul, même. Une glycémie pratiquée en fin mai 1938 est de 0 gr. 92. Au cours du tâtonnement des doses d'Insuline-Protamine-Zinc, la malade a présenté 2 malaises d'hypoglycémie, le 3 et le 6 juin, à la suite d'une dose de 60 et 50 unités, calmés par ingestion de sucre et de jus d'orange.

Actuellement, la malade déclare avoir grossi d'environ 4 à 5 kg. depuis l'institution de l'Insuline-Protamine-Zinc, et son état général est satisfaisant.

Observation n° 3

Le malade H. S., âgé de 31 ans, garçon de café, est entré dans la matinée du 21 avril 1939 dans le service à l'Hôtel-Dieu, se plaignant d'un point de côté derrière l'omoplate gauche, présentant une dyspnée intense et une température de 40°.

Le malade se sait diabétique depuis mars 1937, lorsqu'il a consulté un médecin pour fatigue et amaigrissement progressif. Il a été traité par voie buccale et n'a pas suivi le régime.

L'examen: On constate que le malade est abattu, dyspnéique avec pâleur, asthénie et a une température élevée.

Poumons: matité de la partie basse du poumon gauche. Submatité et râles crépitants sur toute la hauteur du même poumon.

Appareil cardio-vasculaire:

Bruits du cœur

Appareil rénal

Système nerveux

Abdomen

Foié et rate

} rien à signaler.

Ponction pleurale: liquide jaune foncé, quelques globules rouges, rares polynucléaires.

Le même jour (21 avril) on a pratiqué:

Glycémie=3 gr. 62.

Bordet-Hecht-Wasserman = négatif.

Urée=0 gr. 28.

Dans les urines, pas d'albumine, mais présence de sucre; les réactions de Gerhard et de Legal = positives.

Etant diabétique et non traité, le malade a fait au soir du 21 avril une crise comateuse certainement favorisée à la suite de son accident pulmonaire à type congestif. L'asthénie et la torpeur persistent, le malade repose dans le décubitus. Le système nerveux: les réflexes tendineux des membres inférieurs sont faibles. Les réflexes cutanéoplantaires: en flexion. Les pupilles réagissent à la lumière.

Température: 36°4.

T. A.: 18-10.

A part les toni-cardiaques et les autres soins nécessaires, on lui a injecté 40 unités d'Insuline ordinaire par voie intraveineuse et en plus 120 unités d'Insuline-Protamine-Zinc.

Régime: lait et jus de fruits.

Le 22 avril au matin: l'exploration pulmonaire ne nous révèle qu'un bloc pneumonique de la base gauche. Température: 40°. Pouls rapide.

Les urines sont toujours glycosuriques avec les réactions de Gerhard et Legal positives. Acétone = 0,714; Albumine=—.

La glycémie=1 gr. 93.

Dans la matinée, on lui injecte 100 unités d'Insuline-Protamine-Zinc.

Toujours régime lacté et jus de fruits; toni-cardiaques et sérum glucosé.

Le 23 avril, on a pensé substituer à l'Insuline-Protamine-

Zinc une petite dose de 20 unités d'insuline ordinaire. Etat général médiocre. Température: 39°4.

Le 24 avril: traitement: 80 unités d'Insuline-Protamine-Zinc; Camphre en injection.

Le 25 avril: Température, 38°5.

Examen des urines: sucre=traces; acétone = +.

Traitement: 80 unités d'I.-P.-Z, jus d'orange.

L'état clinique est amélioré: Urines: sucre = traces; acétone = +.

Le 26 avril: Etat stationnaire.

Traitement: injection de 80 unités d'I.P.Z suivie d'ingestion de jus d'orange.

Le 27 avril: Etat général en voie d'amélioration.

Examen des urines: sucre=0; acétone = +; glycémie = 0 gr. 60.

On suspend l'I.P.Z., le malade est agité pendant la nuit.

Le 28 avril: meilleur état, température 37°5.

Urines: sucre = +; acétone = +.

On injecte une dose de 60 unités d'I.P.Z. associée à 20 unités d'insuline ordinaire. Toujours régime lacté et jus de fruits.

Le 29 avril: injection de 80 unités I.P.Z.

Le 30 avril: on pense diminuer la dose et on injecte 40 unités d'I.P.Z. suivie de 100 cc. de sérum glucosé hypertonique.

La glycémie = 1 gr. 12.

Le 1^{er} mai: Bon état général. Urines: sucre = 0, acétone = +.

Le malade est mis au régime suivant:

Viande	200 gr.
Pommes de terre	400 gr.
Légumes verts	500 gr.
Beurre	50 gr.
Fromage	60 gr.
Lait	500 gr.

Traitement: Injection de 50 unités d'I.P.Z.

Le 2 mai: même régime et, en plus, 50 gr. de pommes de terre.

Injection de 50 unités d'I.P.Z.

Examen des urines: sucre = 0; acétone = +.

Le 3 mai: bon état.

Glycosurie: 25 gr. par litre et 62 gr. par 24 heures.

Acétone = 0.

Traitement: injection de 40 unités d'I.P.Z.

Le 4 mai: Glycosurie, 2 gr. 7 par litre et 8 gr. 7 par 24 heures.

Acétone=+.

Injection de 40 unités d'I.P.Z.

Du 5 au 8 mai: Examen des urines: sucre=0 ou traces;
acétone=—.

Glycémie=1 gr. 39.

La température est normale, la tension artérielle est 14-7 1/2.

Le malade quitte le service quelques jours après, avec un état général satisfaisant.

Observation n° 4

Le malade P. U., fort aux Halles, âgé de 42 ans, de constitution assez forte, est étylique.

Entré dans le service de l'Hôtel-Dieu le 17 septembre 1938 pour un diabète avec mal perforant.

Antécédents: il y a 11 ans, érysipèle; il y a 6 mois: congestion pulmonaire; examens des crachats=—; radio: —.

L'histoire de la maladie remonte à 2 ans 1/2, quand, à la suite d'une piqûre au niveau du gros orteil, la plaie ne guérissait pas. L'examen pratiqué à ce moment-là démontre la présence de sucre et acétone dans ses urines.

Le poids du malade était oscillant (14 kg.) et le malade, en suivant son régime et recevant 40 à 60 unités d'I. O. par jour, regagne son poids normal de 92 kg.

Dans le service, une glycosurie pratiquée le 19 septembre 1938 montre 2 gr. 40 de sucre par litre d'urine et 30 gr. 7 dans les 24 heures.

Le même examen, pratiqué le 24 septembre 1938, le malade n'ayant suivi aucun traitement, la glycosurie montre 18 gr. de sucre par litre d'urine et 36 gr. dans les 24 heures.

Une épreuve de glycémie alimentaire nous renseigne:

à 8 h.=2 gr. 10;

à 10 h.=1 gr. 60;

à 12 h.=1 gr. 37.

Le mal perforant qui siège au niveau de son talon gauche et qui évolue depuis 2 ans n'est pas amélioré. Une radiographie pratiquée à ce niveau montre une ostéite du gros orteil.

Le 28 septembre 1938, on commence à augmenter la dose d'I. O. de 15 à 25 unités, administrées à raison de 2 fois par jour, 10 unités le matin et 15 unités le soir.

Le régime alimentaire à cette époque était le suivant:

Viande	200 gr.
Légumes verts et salade.....	600 gr.

Pommes de terre	300 gr.
Pain	100 gr.
Fromage	80 gr.
Beurre	60 gr.
Lait	150 gr.
Café	une tasse
Vin	1/4 de litre

Le 29 septembre 1938, la quantité de sucre par litre d'urine est de 22 gr. 6 et 56 gr. 5 celle des 24 heures.

Une glycosurie alimentaire de 24 h. pratiquée entre le 5 et le 6 octobre 1937 montre:

Sucre dans les urines:

De 12 h. à 16 h.: +;

De 16 h. à 20 h.: 0;

De 20 h. à 24 h.: +;

De 24 h. à 4 h.: traces;

De 4 h. à 8 h.: 0;

De 8 h. à 12 h.: +.

Des dosages répétés au mois d'octobre 1938 démontrent:

le 5: sucre par litre d'urine, 9 gr.; sucre par 24 h. d'urines, 22 gr. 5;

le 14: sucre par litre d'urine, 3 gr. 4; sucre par 24 h. d'urines, 22 gr. 5;

le 19: sucre par litre d'urine, traces indosables; sucre par 24 h. d'urines, traces indosables;

le 21: sucre par litre d'urine, 2 gr. 7; sucre par 24 h. d'urines, 6 gr.;

le 25: sucre par litre d'urine, 4 gr. 4; sucre par 24 h. d'urines, 8 gr. 8.

Les deux glycémies pratiquées au cours du même mois:

le 10: 1 gr. 37; le 21: 1 gr. 21.

Au mois de novembre 1938, absence de sucre dans les urines. La glycémie du 10 novembre est de 0 gr. 82. Le malade sort de l'hôpital amélioré, avec un poids de 98 kg.

Sept mois après, le malade se présente de nouveau dans le service, le 14 juin 1939, pour les mêmes raisons. Pendant cet intervalle, le malade a suivi plus ou moins son régime, qui était le suivant:

Viande, 200 gr.; fromage, 80 gr.; lait, 150 gr.; pain, 100 gr.; légumes verts, 600 gr.; beurre, 80 gr.; pommes de terre, 300 gr.; vin, 1/2 litre.

En plus, il recevait 10 à 30 unités d'I. O. par jour, lequel traitement a suffi pour le rendre aglycosurique. Le malade se déclare de nouveau dès la reprise du travail, en janvier 1939, qui ne l'empêcha pas de continuer son métier.

Il y a 15 jours, au moment des grandes chaleurs, le malade

ressentit une sensation de cuisson au niveau de son orteil moyen droit, et 2 jours plus tard il remarqua un durillon sur la pulpe. A force d'y toucher, le durillon tomba et il trouva la présence de pus. Il avait pu travailler jusqu'à cette date, mais à présent le mal l'empêche, car son membre inférieur droit est devenu lourd (sensation de pesanteur) avec douleur à la pression de la peau de la face interne du genou traduisant une lymphangite avec présence de ganglions inguinaux droits. C'est dans cet état que nous retrouvons le malade qui pèse toujours le même poids 98 kg. A l'examen:

Présence de sucre dans les urines;

Absence d'acétone et d'albumine.

Examen local: A l'inspection: au pied gauche, on constate une ulcération de dimension d'une pièce de 1 fr., fétide et d'allure gangréneuse, siégeant derrière la commissure réunissant le 1^{er} et le 2^e orteil sur la face plantaire, qui est un mal perforant.

Appareil cardio-vasculaire: normal. T. A.: 17-9.

Les oscillations sont diminuées du côté gauche au niveau du pied.

Poumons: nombreux râles de bronchite.

Abdomen très adipeux, taches rubis.

Foie difficilement palpable.

Système nerveux: réflexes normaux, sauf les achiliens difficiles à trouver. Sensibilité normale à la chaleur, et au froid sauf au pourtour des ulcérations: anesthésie. Pas de signe d'Argill-Robertson.

Deux jours après son entrée, la lymphangite droite existe toujours, les douleurs ont disparu, le malade ayant reçu 20+20 unités d'I. O. par jour.

L'examen des urines: sucre=+; acétone==—.

Le lendemain la jambe est moins rouge, la présence du sucre dans les urines continue et on réduit le régime du malade à 100 gr. de pommes de terre et 50 gr. de pain. Le 20 juin, étant donné que le sucre dans les urines est toujours présent, on commence le traitement d'Insuline-Protamine-Zinc en lui administrant 40 unités avec le même régime. Deux jours après, le 22 juin, on ne trouve que des traces de sucre dans les urines de 24 h. Ce même état continue jusqu'à la date du 4 juillet, en suivant le même traitement.

A partir du 4 juillet 1939 la dose d'I.P.Z est réduite à 30 unités et les glycémies pratiquées à plusieurs reprises démontrent:

le 4 juillet: 1 gr. 01;

le 17 juillet: 1 gr. 27;

le 29 juillet: 1 gr. 32.

Le malade quitte le service, les plaies fermées. Les urines ne présentent ni sucre, ni acétone; son poids est stationnaire,

mais vu que les dernières glycémies pratiquées dans le service au mois de juillet montraient une légère augmentation du sucre dans le sang; nous nous demandons s'il n'y aurait pas intérêt à augmenter la dose d'I. P. Z. par la suite.

Observation n° 5

Le 23 novembre 1936 entre dans le service de l'Hôtel-Dieu le malade C. H., âgé de 45 ans, se sachant diabétique.

Le début de sa maladie semble remonter vers le mois d'avril 1936, à la suite d'une congestion pulmonaire. Il présenta alors une forte asthénie, grande soif et polyurie. Au début de novembre 1936, le pharmacien analysant les urines du malade trouve 32 gr. de sucre par litre. Mis au régime et à la suite d'une nouvelle analyse faite le 16 novembre sur une quantité d'urine de 24 h., il eut une présence de 156 gr. de sucre et des traces notables d'acétone. Ce dernier résultat le décida à se présenter dans le service où, dès les premiers jours, on constata que le malade présentait la triade classique: polyphagie importante, polydypsie en régression depuis le régime, et polyurie près de 4 litres.

Le 23 novembre 1936, l'examen des urines: sucre==++; acétone=traces; albumine=0; Gerhardt=++—.

Le malade déclare avoir maigri de 10 à 11 kg. depuis mai 1936. Avant cette date, il pesait 107 kg.

Antécédents: Aucune maladie à signaler, à part quelques furoncles pendant le service militaire.

Examen clinique: cœur, poumons et appareil rénal: normaux.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes, n'est pas douloureux. La rate n'est pas accessible. Téguments normaux. Température normale.

Le lendemain de son entrée, après un jour de régime, le dosage de sucre urinaire pratiqué montre: 58 gr. 5 par 24 h.; Gerhardt: +; Glycémie=2 gr. 93 0/00; Urée sanguine, 1 gr. 0/00.

Le 26 novembre 1936, le malade reçoit 20 unités d'insuline ordinaire et un régime comportant 80 gr. d'hydrates de carbone.

Examen des urines: Gerhardt=0; Glucosurie par 24 h.=20 gr. 58.

Le 27 novembre: Régime augmenté de 20 gr. d'hydrates de carbone; insuline ordinaire, 20 unités+10 unités; glycosurie=0.

Les 28 et 29 novembre: Injection de 20 unités d'I. O., même régime; Glycosurie=+.

Du 30 novembre au 1^{er} décembre, on rétablit les 30 unités

d'I. O. Examen du sang: Glycémie=0 gr. 81; Urée=0 gr. 28.

Examen des urines pratiqué le 1^{er} décembre 1936:

Sucre=0; Acétone=0; Albumine=0.

Le malade a maigri de 2 kg. 200. Il quitte le service le 2 décembre 1936 pour rentrer à nouveau le 17 juin 1938, cette fois pour troubles visuels. Le 4 juin 1938, il a été pris brusquement d'une amaurose progressive suivie depuis le 10 juin de conjonctivite et larmoiement. L'ophtalmologiste diagnostiqua une névrite optique rétro-bulbaire aiguë bilatérale et lui prescrivit un traitement par l'acécoline.

Examen clinique: rien à signaler. Pas d'amaigrissement, bon état général. Le malade déclare avoir suivi strictement le régime et le traitement insulínique.

Examen des urines: sucre=+; acétone=+; albumine=—.

Traitement: Acécoline, régime et 40 unités d'I. O. L'action de l'acécoline n'agit pas sur l'œil.

Le 18 juin 1938 on décide un traitement par l'Insuline-Protamine-Zinc. Jusqu'au 3 août 1939, le malade venait régulièrement dans le service pour lui injecter des doses variant entre 40 et 80 unités avec le régime suivant:

Viande	200 gr.
Pommes de terre	300 gr.
Légumes verts	600 gr.
Beurre	60 gr.
Fromage	60 gr.
Lait	150 gr.
Pain	100 gr.

De juin 1938 au 3 août 1939, le malade ayant suivi le régime et le traitement à l'I. P. Z., nous relevons les faits suivants:

Entre le 17 et le 27 juin 1938:

Examen des urines: l'acétone diminue progressivement pour disparaître vers le 26 juin, la présence du sucre se maintient au début pour diminuer et disparaître complètement vers le 8 juillet 1938.

Cependant, nous avons remarqué dans les urines la présence de quelques traces de sucre le 20 septembre, le 24 novembre 1938 et le 19 janvier 1939.

Le dosage du sucre sanguin:

le 17 juin 1938	2 gr. 09
le 11 juillet 1938	1 gr. 60
le 15 septembre 1938	1 gr. 29
le 7 janvier 1939	0 gr. 81
le 15 juin 1939	1 gr. 05

Le malade a présenté quelques légers malaises d'hypoglycémie pendant le traitement de l'Insuline-Protamine-Zinc. Un malaise

le 29 juin 1938, à la suite d'une injection à la dose de 80 unités. L'autre, le 4 juillet 1938, avec la même dose. Les deux incidents ont été calmés par l'ingestion de sucre et de jus d'oranges. Après ces légers malaises, le malade a reçu, en tâtonnant les doses, 70 unités, 60, pour arriver à 45 unités d'I. P. Z.

Actuellement, le malade ne présente ni sucre ni acétone dans les urines. Etat oculaire: la visibilité a été très améliorée; œil droit, 8/10; œil gauche, 6/10; le scotome central a disparu; cependant le jaune vert reste mal perçu.

CONCLUSIONS

L'Insuline-Protamine-Zinc représente la thérapeutique de choix dans les formes suivantes de diabète :

I) *Diabètes graves* nécessitant plusieurs injections par jour.

Nous avons pu administrer jusqu'à 80 unités d'Insuline-Protamine-Zinc, en une seule injection, pendant deux ou trois jours de suite avec de bons résultats. La dose de 70 unités en une seule fois peut être tolérée longtemps par de grands diabétiques. Mais, en général, il est possible de revenir à des doses modérées de 50 à 60 unités en une seule injection.

Les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants, c'est-à-dire que l'acidose est complètement réduite. La glycosurie est ordinairement ramenée à zéro. Cependant, assez souvent on observe le passage d'une certaine quantité de sucre dans l'urine. Cela peut être dû soit à un défaut dans la continuité d'action de l'insuline, soit plus souvent à un écart de régime. Nous n'avons en tout cas, jamais observé d'échec à cette thérapeutique.

II) *Les diabètes légers* avec dénutrition modérée dans lesquels, injectée en une seule fois, une dose variant de 20 à 40 unités d'Insuline-Protamine-Zinc suffit à obtenir une désucration totale et une glycémie ramenée à la normale.

III) *Les diabètes simples des gens âgés* à glycémie élevée de plus de deux grammes et à seuil rénal élevé, dont on fait baisser difficilement la glycémie par le régime, sont justiciables de la même conduite thérapeutique avec des doses minimales d'I. P. Z.

IV) Toutes les complications et surtout infectieuses du diabète:

a) Le diabète compliqué de tuberculose pulmonaire, ces malades nécessitant souvent des doses élevées d'insuline ordinaire qui leur provoquent des malaises. L'emploi de l'Insuline-Protamine-Zinc peut leur éviter ou tout au moins réduire les malaises.

b) L'emploi de l'Insuline-Protamine-Zinc est indiqué aussi chez les diabétiques compliqués d'angine de poitrine chez qui, pour la même raison, l'insuline ordinaire provoque des crises.

c) Pour le traitement des gangrènes diabétiques, s'il faut intervenir d'urgence, il vaut mieux employer les injections répétées d'insuline ordinaire. Toutefois, l'emploi de l'Insuline-Protamine-Zinc est indiqué s'il s'agit d'une gangrène sans évolution rapide dont on peut attendre la limitation pour intervenir. Dans ce cas, l'Insuline-Protamine-Zinc permet d'obtenir des glycémies basses qui sont recommandables dans le traitement des gangrènes.

V) En principe, le coma est une contre-indication, l'action de l'Insuline-Protamine-Zinc n'étant pas assez rapide. Toutefois, nous possédons une observation dans laquelle l'Insuline-Protamine-Zinc, en association avec l'insuline ordinaire, a donné des résultats satisfaisants.

VI) L'Insuline-Protamine-Zinc réalise un sérieux progrès dans la thérapeutique du diabète.

Une expérimentation plus étendue permettra, dans un avenir proche, d'en limiter strictement le champ d'action.

Vu: *Le Président de Thèse,*

BAUDOUIN.

Vu: *Le Doyen,*

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AITKEN (R.-S.). — Duration of action of zinc protamine insulin. *Lancet*, 2: 768-770, 1^{er} oct. 1938.
- BARDY (M^{re}). — Contribution à l'étude des effets de la protamine-zinc-insuline chez les diabétiques. *Thèse de Toulouse*, 1938.
- BARDY (M.), BUGNARD (L.), DARNAUD (C.). — Les effets de la protamine-zinc-insuline chez les diabétiques. *Gaz. des Hôp.*, 29-6-38.
- BAUMEL (J.), HEDON (L.), HEYMANN (G.), LOUBATIÈRE (A.), VEDEL (A.). — Les effets de l'insuline-protamine-zinc, comparés à ceux de l'insuline ordinaire chez le chien dépancréaté et chez l'homme diabétique. *Soc. de biol.*, sce du 25 juin 1938. *I.N.C.R. Soc. de biol.*, T. CXXVIII, 1938.
- BAUMEL (J.), VEDEL (A.). — L'insuline-protamine-zinc. *Arch. soc. des sc., Méd. et biol.*, Montpellier, 19: 383-388, aug. 1938.
- BOULIN (Raoul). — Le traitement du diabète sucré par l'insuline-protamine-zinc. *Bull. & mem. soc. méd. de l'Elysée*, n° 89, janvier 1938. *Bul. & mem. soc. méd. des hôp. de Paris*, 34: 518-524, 4 avril 1938. *La Médecine*, juillet 1938, n° 10, p. 509. *Gaz. méd. de France*, 15 juin 1938. *La Presse méd.*, 12 avril 1939, n° 29, p. 541. *Le Progrès méd.*, 8 mai 1939, n° 18, p. 621.
- Sur 100 cas de diabète sucré traités par l'insuline-protamine-zinc. Sce du 20-1-39. *IN. Bull. & mem. soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 2, 30 janv. 1939, pp. 41-43.
- BROUN (David), SCHWAB (Henry). — Insuline-zinc-gélatine et insuline-zinc-protamine. Etude expérimentale de leur action hypoglycémiant chez le lapin. *Paris méd.*, 18 sept. 1937.
- CONSTAM (G.-R.). — Erfahrungen mit protamin zink insulin mit verlangerter Wirkungsdauer. *Schweiz med. Wchnschr.*, 68: 556-559, 14-5-38.
- CARRIÉ (P.-A.). — L'insuline-protamine-zinc, son mode d'emploi. *Hôpital*, sept. 1939, p. 449.
- DARNAUD. — Essai de traitement du diabète à l'aide de la protamine-zinc-insuline française. *Soc. de méd. chir. & pharm. de Toulouse*, sce du 21 janvier 1938. *IN. Toulouse méd.*, 15 juin 1938.

- DREYFUS (GILBERT). — Les indications de l'insuline-protamine-zinc. *Concours médical*, n° 35, 28 août 1938.
- FREY. — Effets retardés de l'insuline dans les cas de diabète sucré de l'enfance (injections de la combinaison, insuline-protamine-zinc). *Méd.klin.*, T.33, n°52, 24-12-37, in *Presse méd.*, n° 46, 8-6-38, p. 91.
- GARIEPY (L.-H.). — L'insuline et l'insuline-protamine-zinc. *L'Union méd.*, mars 1939, n° 3, p. 286.
- GAVRILA (I.), GRAUR (I.). — Protamine-zinc-insulin in treatment of diabetes. *Endocrinol. ginec. Obst.*, 3: 63-72, mai 1938.
- GRATTON (A.). — L'insuline-protamine-zinc et le traitement du diabète. *L'Union méd. du Canada*, n° 5, mai 1938, pp. 471-474.
- HAGUEDORN, YENSEN, KRARUF, WODSTRUP. — *The journal of the american medical association*, 18 janv. 1936, p. 177.
- KEPLER. — Résultats cliniques par la protamine-zinc-insuline. *The journ. of the Am. med. assoc.*, 8 janv. 1938, p. 92.
- LABBÉ ET BOULIN (R.). — L'insuline-retard. *Bull. et mem. de la Sté méd. des Hôp. de Paris*, 6-11-36.
- LAWRENCE (R.-D.), AITKEN (R.-S.). — Discussion on value of zinc protamine insulin in treatment. *Proc. Roy. soc. Med.*, 31: 1217-1218, aug. 1938.
- LESCHER. — Traitement moderne du diabète et emploi de la zinc-protamine-insuline. *The Brit. Med. Journ.*, 1 janv. 1938, p. 11.
- LOUBATIÈRES (A.), HEYMANN (G.). — Etude expérimentale des effets de l'insuline-protamine-zinc chez le chien dépancréaté. *Arch. soc. d. sc. Méd. & biol.*, Montpellier, 19: 393-399, aug. 1938.
- MC. CULLAGH (E.-P.). — Protamine zinc insulin in diabetes. *Cleveland clin. quart.*, 4: 26-37, janv. 1937. *Ann. Int. Med.*, 11: 1979-1991, mai 1938.
- RABINOVITCH (I.-M.), FOWLER (A.-F.), CORCORAN (A.-C.). — Further observations on use of protamine zinc insulin in diabetes mellitus. *Canad. M. A. J.*, 36: 111-199, fev. 1937.
- RABINOVITCH (I.-M.), FOWLER (A.-F.), BENSLEY (E.-H.). — Use of protamine zinc insulin of diabetic coma. *Canad. M. A. J.*, 37: 105-112, aug. 1937.
- RABLI, FEIN, LOVELOCK. — Observations sur l'emploi prolongé de zinc-protamine-insuline chez les diabétiques graves. *The Am. journ. of the med. sc.*, juillet 1938, p. 28.
- RATHERY (F.), FROMENT (P.), DE TRAVERSE (P.-M.). — Les indications et la méthode d'emploi de la protamine-

zinc-insuline. *Bull. acad. de méd.*, n° 27, T. 120, sce du 26 juil. 1938, p. 103.

RATHERY (F.), TRAVERSE (PIERRE-MARIE DE). — Etude comparée de l'insuline ordinaire et d'une combinaison protamine-insuline chez le diabétique. Sce du 2 mars 1937 in *Bull. acad. de médecine*, n° 9, 1937.

Les traitements nouveaux du diabète et la protamine-zinc-insuline. *Le journ. méd. franç.*, mars 1939, n° 3, p. 102.

ROSENTHAL (J.), FINKELSTEIN (E.-H.). — Treatment of ambulatory diabetic patient with protamine zinc insulin. *New. England J. Med.*, 216: 784-790, 6 mai 1937.

SCHWAB (HENRY). — Traitement du diabète par une nouvelle combinaison d'insuline, la protamine-zinc-insuline. Sce du 22-6-37 in *Bull. acad. de méd.*, T. 117, n° 24. *La Presse méd.*, n° 8, 26 janv. 1938.

STRYKOWSKA (LUBA), MANDEL (P.). — Résultats obtenus chez les diabétiques graves traités depuis 20 mois avec un protaminé d'insuline. *Le médecin d'Alsace et de Lorraine*, 16 nov. 1938.

